Toxikologische Untersuchungen

über die

Wirkung des Hydroxylamins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doctorwürde

vorgelegt

der medizinischen Facultät zu Erlangen

am 13. Juli 1888

von

Hans Leber

aus Fürth.

1888.

Druck von J. Grohrock, Nürnberg.

Toxikologische Untersuchungen

über die

Wirkung des Hydroxylamins.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doctorwürde

vorgelegt

der medizinischen Facultät zu Erlangen

am 13. Juli 1888

von

Hans Leber

aus Fürth.

1888.

Druck von J. Grohrock, Nürnberg.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Facultät.
Referent: Prof. Dr. F. Penzoldt.

Seinen lieben Eltern

in

Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

Vom Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546422_0138

Das im Jahre 1865 von W. Lossen in Heidelberg entdeckte Hydroxylamin NH 2 (OH) hatte gar bald in seiner Darſtellung große Vervollkommnung erlangt und war deßhalb nicht nur in den Laboratorien leicht zu erhalten, ſondern auch in den Handel gebracht worden, ſo daß zuerſt Raimondi und Bertoni ſich veranlaßt fühlten, über jene Baſe, deren giftige Eigenschaft bereits erkannt war, in ihren schädlichen Wirkungen auf das Blut und den tierischen Organismus genauere Untersuchungen anzuſtellen.[1]) Nach den Ergebnissen derselben ist Hydroxylamin ein exquisites Blutgift, worauf ja auch schon die denselben zukommenden energischen Reduktionswirkungen, bei denen es ſich in salpetrige Säure und Salpetersäure verwandelt, während es bei Einwirkung reduzirender Substanzen in Ammoniak übergeht, von Anfang an schließen ließen.

Darauf veröffentlichte im Jahre 1885 O. Löw[2]) seine Unterſuchungen über die Giftwirkung des Hydroxylamins und faßt ſeine Reſultate in folgende Worte zusammen: »Es besteht nach den bisherigen Versuchen wohl kein Zweifel mehr darüber, daß Hydroxylamin ein Gift in des Wortes allgemeinſter Bedeutung ist, daß es der Lebensbewegung in jedwedem Lebewesen ſehr feindlich gegenüberſteht und zwar auch in gänzlich neutralen Löſungen. Man kann wohl ſagen, es wird in seinem lebensfeindlichen Charakter von keiner einzigen anderen Substanz erreicht, geschweige denn übertroffen. Ohne Zweifel greift es direkt in jene die Lebensbewegung bedingende Atomgruppirung des lebendigen Eiweißes ein.« Löw hält alſo zu Gunſten

[1]) Dott. Carlo Raimondi e Dott. Giacomo Bertoni. »Sull azione tossica dell' idrossilamina. Sperimenti ed osservazioni.« Milano 1882.
[2]) O. Löw, Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 35. pp. 516 u. 525.

ſeiner Aldehydtheorie des lebendigen Eiweißes die Erklärung der beiden italienischen Forscher, nach welcher die Giftwirkung des Hydroxylamins auf der im Blute stattfindenden Oxydation desselben in salpetriger Säure beruht, für irrig.

Um nun zu der einen oder andern Anſicht Stellung nehmen zu können und die Reſultate der phyſio-pathologischen und spektroskopischen Unterſuchungen Raimondi's und Bertoni's wenigstens in ihren Hauptpunkten nachzuprüfen, wurden die folgenden Unterſuchungen auf Veranlaſſung des Herrn Professors Dr. Penzoldt im hieſigen pharmakologischen Laboratorium angeſtellt.

Gerade als dieſe Arbeit in den Druck gegeben werden sollte, erschien eine Mittheilung von Prof. C. Binz[1]) in Bonn: »Toxikologisches über das Hydroxylamin«, in welcher derſelbe im Allgemeinen die Unterſuchungsreſultate der beiden italieniſchen Forſcher beſtätigt und ſich deren Anſicht anſchließt, daß die Giftwirkung des Hydroxylamins auf der im Blute ſtattfindenden Oxydation in ſalpetriger Säure beruht.

Bevor wir nun zur Mittheilung unſerer Unterſuchungen übergehen, ſei es uns geſtattet, Einiges über das chemiſche Verhalten des Hydroxylamins mitzutheilen.

W. Lossen[2]) machte die Entdeckung, dass bei der Reduktion des Salpeterſäure-Aethyläthers durch Zinn und Salzſäure neben Salmiak und einigen kohlenſtoffhaltigen Produkten ein Körper von der Zuſammenſetzung NH_4OCl entſtehe, das ſalzſaure Salz einer Baſe $NH_2(OH)$, welche er Hydroxylamin nannte. Man betrachtet dasſelbe als Ammoniak, in welchem ein Atom H durch das gleichwertige Hydroxyl OH erſetzt ist, oder als Salpeterſäure $HNO_3 = HO-N\overset{O}{=}O$, in welcher die Gruppe NO_2 durch die Wirkung des Waſſerſtoffes in statu nascendi in die Gruppe NH_2 reduzirt iſt. Folgende Gleichung möge dieſen Vorgang veranſchaulichen:

$$NO_2\text{-}OH + 3H_2 = NH_2 - OH + 2H_2O.$$

Die Salze des Hydroxylamins, das man in freiem

[1]) Virchow's Archiv, Bd. 113.

[2]) Lossen, W. »Ueber die Einwirkung von Zinn und Salzſäure auf Salpeterſäure-Aethyläther.« (Annalen der Chem. u. Pharm. VI. Supplementsband p. 220).

Zuſtande nur in alkoholiſcher oder wäſſeriger Löſung erhalten konnte, zerſetzen ſich in höherer Temperatur unter ſtürmiſcher Gasentwickelung. Von dieſen kryſtalliſirt das ſalzſaure Hydroxylamin NH_3OHCl aus heiß geſättigter alkoholiſcher Löſung in langen Spießen oder Prismen, bisweilen auch in dünnen fächerartigen Blättern, aus wäſſeriger Löſung dagegen in tafelförmigen Kryſtallen. Das Salz iſt in Waſſer ſehr leicht und unter ſtarker Temperaturerniedrigung löslich, ſchmilzt bei circa 151° und zerſetzt ſich dann plötzlich ſehr lebhaft unter Bildung von Waſſer, Salzſäure, Salmiak und Stickſtoff.

Hydroxylamin wirkt energiſch reduzirend, auf welcher Eigenſchaft auch ſein Nachweis beruht. Bringt man nämlich zu einer Löſung von ein wenig Kupferlöſung mit Kali- oder Natronlauge nur eine Spur eines Hydroxylaminſalzes, ſo entſteht ſofort ein gelber Niederſchlag von Kupferoxydul. Queckſilberchlorid wird durch Hydroxylamin in Queckſilberchlorür und bei Ueberſchuß von Hydroxylamin in metalliſches Queckſilber verwandelt. Ferner reduzirt es noch die Salze des Goldes, des Silbers, des Eiſens, der Chromſäure etc. Die Bildung der ſalpetrigen Säure und Salpeterſäure bei Gegenwart von Sauerſtoff, ſowie die des Ammoniaks bei Einwirkung reduzirender Subſtanzen, erhellt aus folgenden Gleichungen:

$$\underset{\text{Hydroxylamin}}{NH_2-OH} + O_2 = \underset{\text{ſalpetr. Säure}}{NO_2H} + H_2O;$$

$$\underset{\text{Hydroxylamin}}{NH_2-OH} + O_3 = \underset{\text{Salpeterſäure}}{NO_3H} + H_2O;$$

$$\underset{\text{Hydroxylamin}}{NH_2-OH} + H_2 = \underset{\text{Ammoniak}}{NH_3} + H_2O.$$

Auf Grund dieſer angeführten chemiſchen Eigenſchaften des Hydroxylamins war es ſchon a priori wahrſcheinlich, daß dasſelbe ein Blutgift wäre, weil es dem Hämoglobin den nur loſe an dasſelbe gebundenen Sauerſtoff entzieht, und weil die Produkte ſeiner Oxydation, wie die ſalpetrige Säure, exquiſite Blutgifte ſind.

Als die am meiſten in die Augen fallende und ſtets vorkommende Vergiftungs-Erſcheinung bezeichnen Raimondi und Bertoni die chokoladebraune Verfärbung des Blutes, und um zu erfahren, ob dieſe Veränderung der Blutfarbe dem Hydroxylamin allein oder auch den anderen Ammoniakderivaten zukomme, wurde bei den folgenden

Verſuchen, die zunächſt an Fröſchen ausgeführt wurden, neben einer Löſung von ſalzſaurem Hydroxylamin eine ſolche von Salmiak und Ammoniak verwendet.

I. Froschversuche.

1. Versuch:

11h 37′. Einem kleinen Frosche, 15 gr. schwer, wird in den Rücken 0,01 gr. salzsaures Hydroxylamin injicirt. Sofort grosse Aufregung, wird aber bald ruhig und bleibt dann unbeweglich liegen.

12h —′ Liegt immer noch unbeweglich und reagirt auf Druck auf die Extremitäten nur ſehr wenig.

12h 10′ Es werden ihm die Beine ausgeſtreckt und er verſucht, ſie langſam wieder an ſich zu ziehen.

12h 20′ Reagirt gar nicht mehr auf Druck.

12h 30′ Tod. Bei der Eröffnung findet man die Muskulatur dunkelgraubraun und Blut chocoladebraun gefärbt.

2. Versuch:

12h 13′ Kleiner Froſch, 18 gr. ſchwer, ſubcutane Injektion von 0,01 gr. Salmiak. Lebhafte Beweglichkeit.

12h 45′ Lebhaftigkeit der Bewegung läßt nach. Beim Abzwicken einer Zehe mittelſt einer Scheere Blut noch arteriell gefärbt.

1h 5′ Um die Wirkung dieser Doſis Salmiak mit der gleichgrossen von Hydroxylamin im erſten Verſuche nach derſelben Zeitdauer zu vergleichen, wird der Froſch getödtet und findet ſich bei der Sektion Muskulatur und Blut von normaler Farbe.

3. Versuch:

11h 30′ Kleiner Froſch, 18 gr. ſchwer, ſubcutane Injektion in den Rücken von 0,1 gr. Ammoniak. Einige Sekunden andauernde Erregung, dann Collops, kann ſofort auf den Rücken gelegt werden und bleibt ruhig liegen. Starke Verlangſamung der Reſpiration.

11h 40′ iſt er todt. Sektion: Herzſtillſtand in Diaſtole, keine Veränderung der Organe und Blutfarbe.

4. Versuch:

12h 10′ Kleiner Frosch, 20 gr. schwer, ſubcutane Injektion in den Rücken mit 0,005 ſalzſaures Hydroxylamin. Er zeigt zunächſt große Erregung und Unſicherheit in ſeinen Bewegungen, ſpringt an der Wand der Glasglocke, unter der die Beobachtung angeſtellt wurde, empor und fällt öfters auf die Seite.

12h 35′ Allmählich beginnende Ermattung. Er wird auf den Rücken gelegt und bleibt zunächſt ruhig liegen; durch eine nach öfteren Anſtrengungen fertig gebrachte Zuckung gelingt es ihm, wieder die Bauchlage zu gewinnen.

3h —′ Wird abermals auf den Rücken gelegt. Reſpiration ſehr verlangſamt, reagirt nur ſehr ſchwach auf Druck und ſcheint gelähmt zu ſein, hie und da eine heftige Zuckung.

5h —′ iſt er todt. Sektion ergibt: Chocoladebraune Farbe des Blutes, ſonſt nichts Abnormes.

5. Versuch:

12h 15′ Kleiner Froſch, 20 gr. ſchwer, ſubcutane Injektion von 0,0025 ſalzſaures Hydroxylamin. In den erſten Minuten große Erregung, dann beginnende Ermattung und Verlangſamung der Reſpiration. Bei einem Sprunge fällt er auf die Seite und bleibt ermattet liegen. Auf den Rücken gelegt, ſucht er durch heftige Zuckungen wieder auf den Bauch zu kommen, was ihm auch endlich gelingt. Dieſer Vorgang wiederholt ſich einige Male.

4h 15′ Liegt er wie todt da und reagirt nicht mehr auf äußere Inſulte. Bei der Eröffnung des Thorax zeigt ſich, daß noch nicht alles Leben erloſchen. Herzmuskulatur chocoladebraun, ebenſo Blutfarbe, Herzaktion ſehr langſam und ſchwach.

6. Versuch:

4h —′ Großer Froſch, 37 gr. ſchwer, ſubcutane Injektion von 0,01 Hydroxylamin. Sofort ſtarke Erregung, ſpringt lebhaft im Glaſe umher, wenn man daran klopft. Nach mehreren Minuten beginnt er zu ermatten und läßt ſich ſchieben und ſtoßen, ohne ſelbſt aktive Bewegung zu machen. Die ihm ausgeſtreckten Beine verſucht er nicht an ſich zu ziehen.

5h 5′ Zieht ſeine Beine wieder langſam an ſich. Gleich darauf ſperrt er den Mund weit auf und ſchlägt mit den Vorderbeinen um ſich, während er die Hinterbeine ganz unbewegt läßt. Athmung ſehr verlangſamt.

5h 30′ Der Froſch iſt ſehr ermattet, nach jeder nur langſam ausgeführten Bewegung ruht er erſchöpft aus. Hie und da macht er einige zuckende Bewegungen, indem er die Beine raſch ausſtreckt und ebenſo raſch wieder an ſich zieht.

6h —′ Vollſtändige Unbeweglichkeit. Bei Drücken und Schlagen noch Schmerzempfindung, reagirt mit heftigen Zuckungen. Am nächſten Morgen lebt er noch und um

10h 10′ Sektion: Haut dunkler gefärbt, Muskulatur dunkelgraubraun. Herz ſchlägt noch, 12 mal in der Minute, Blut chocoladebraun.

7. Versuch:

4h —′ Großer Froſch, 38 gr. ſchwer. ſubcutane Injektion von 0,01 Salmiak. Zunächſt lebhafte Beweglichkeit. Nach einigen Minuten regelmäßig wiederholte Kontraktionen der Bauchmuskulatur, Leib aufgebläht, Athmung unregelmäßig.

4h 30′ Er wird ruhig und bewegt ſich nicht, wenn man an das Glas klopft, woran er ſeinen Kopf lehnt.

5h — Beſchleunigte Athmung, 124 in der Minute.

8h 15′ Athmung wieder etwas langſamer, 98 in der Minute, ziemlich lebhafte Beweglichkeit. Am nächſten Morgen

11h —′ hat er ſich ziemlich wieder erholt und kommt in's Baſſin zu den andern Fröſchen zurück, wo er äußerſt lebhaft umherſpringt.

8. Versuch:

11h 40′ Großer Froſch, 35 gr. ſchwer, ſubcutane Injektion von 0,1 Ammoniak. Große Erregung. Nach einigen Minuten läßt er ſich bereits auf den Rücken legen und bleibt nun einige Zeit, die Extremitäten krampfhaft angezogen, ruhig liegen. Plötzlich gelingt es ihm, durch eine heftige Anſtrengung wieder auf den Bauch zu kommen und reagirt

ſehr ſtark auf Berührung. Die Haut iſt am Bauche und der unteren Seite der Extremitäten ſtark hyperämiſch und ſchillert in allen Farben, vor Allem in's Gelbe, Grüne und Blaue.

12h 10′ Er läßt ſich abermals auf den Rücken legen und reagirt gar nicht mehr. Die um

12h 15′ vorgenommene Sektion ergibt: Herzſtillſtand in Diaſtole, ſtarke Hyperämie der Haut, Lunge und Leber, aber keine Veränderung der Blutfarbe.

9. Versuch:

12h 10′ Kleiner Froſch, 20 gr. ſchwer, ſubcutane Injektion von 0,02 Salmiak. Nach kurz dauernder Erregung bleibt er zuſammengekauert liegen und läßt ſich hin und her ſchieben, ohne mit einer Bewegung darauf zu reagiren.

12h 45′ Der Froſch iſt ſehr ermattet. Auf den Rücken gelegt hat er heftige tetaniſche Zuckungen. Gleich darauf ſtreckt er die Extremitäten krampfhaft aus, ſo daß man ſie ihm kaum beugen kann. Fortwährend zitternde Bewegungen. Bei jedesmaligem Klopfen auf den Tiſch heftige Zuckungen der oberen Extremität.

1h 10′ Keine Reaktion mehr auf Druck und Schlag. Die Zuckungen, welche noch eine Zeit lang und immer ziemlich heftig auftreten, laſſen nach einer weiteren halben Stunde erheblich nach und um

4h —′ iſt der Froſch todt. Bei der Eröffnung findet man keine Organverletzung, Blut und Musculatur von normaler Farbe, Herz ſchlägt noch, 24 mal in der Minute.

10. Versuch:

Um die Wirkung des Hydroxylamins und Salmiaks auf die Herzthätigkeit und die Farbe des Blutes deutlich ſichtbar zu machen, wurden einige Fröſche ausgeſpannt und durch Eröffnung des Thorax das Herz freigelegt. Mit der Injektion wurde noch gewartet, bis durch eine genügend lange Beobachtung die Zahl der Herzkontraktionen als ziemlich gleichbleibend in einer Minute erkannt wurde. Es ergab ſich im Mittel die Zahl 48. Darauf wurde eine Injektion in einen Oberſchenkel gemacht und zwar dem einen Thiere eine Injektion von 0,02 gr. Hydroxylamin, dem anderen eine von 0,02 Salmiak.

Bei dem erſten Thiere, einem ſehr großen Froſche, konnte man ſchon eine halbe Minute nach der Injektion eine Verfärbung der Herzmuskulatur und des Blutes bemerken. Beide nahmen zuerſt eine dunkelrothe Färbung an, welche in weniger als eine Viertelſtunde chocoladebraun wurde. Die Zahl der Herzkontraktionen nahm bald ab, dieſe ſelbſt wurden immer weniger ſichtbar und betrugen nach 25 Minuten nur noch 22 in der Minute. Bei der nach dreiviertel Stunden vorgenommenen Tödtung und Sektion fand ſich nur veränderte Blutfarbe.

Bei dem zweiten, ebenſo großem Froſche bemerkte man ebenfalls ſchon wenige Minuten nach der Injektion die Herzaktion unregelmäßig und verlangſamt, welche nach einer Stunde auf 36 Kontraktionen in der Minute ſank. Das Blut erlitt keine Veränderung ſeiner Farbe.

Das Reſultat der bisherigen Beobachtungen war nun folgendes:

Es können im Verlaufe der Vergiftung zwei Stadien unterſchieden werden. Zuerſt das der Erregung und dann das der Ermattung; erſteres ſtets nur wenige Minuten dauernd, bei ſtärkeren Doſen ganz fehlend. Die kleinſte für Fröſche tödtliche Doſis iſt 0,0025 gr., bei einer geringeren als dieſer zeigt ſich nur eine Beſchleunigung der Reſpiration und Herzaktion und die Fröſche kommen mit dem Leben davon. Bei Doſen von über 0,0025 gr. findet ſich Verlangsamung der Reſpiration und Herzaktion, meiſtens verbunden mit toniſchen und cloniſchen Kontraktionen der Extremitäten und je nach der Höhe der Doſis und Größe der Fröſche erliegen dieſelben nach einer bis mehreren Stunden.

Wie die mit Salmiak und Ammoniak angeſtellten Verſuche zeigen, ſterben zwar die Fröſche unter ähnlichen Erſcheinungen wie die mit Hydroxylamin vergifteten, doch kommt die Veränderung der Farbe des Blutes dem letztgenannten Gifte allein zu.

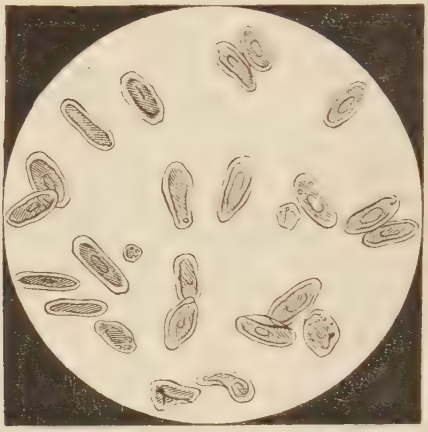
Um den Einfluß einer tödtlichen und nicht tödtlichen Doſis von Hydroxylamin auf die Herzbewegung zu ſehen, wurde wiederholt folgender Verſuch gemacht:

Von zwei gleichgroßen Fröſchen, denen durch Eröffnung des Thorax das Herz blosgelegt war, bekam der eine eine ſubcutane Injektion von 0,01 gr., der andere eine ſolche von 0,002 gr. Hydroxylamin. Nachdem noch vor der Injektion der Herzſchlag der beiden Fröſche längere Zeit beobachtet und die Zahl der Herzkontraktionen im Mittel = 48 in der Minute gefunden war, zeigte ſich bald nach der Vergiftung, daß die Herzaktion bei dem ſtärker vergifteten Froſche auf 22 in der Minute ſank, während ſie bei dem anderen auf 58 ſtieg.

Auch an zwei von lebenden Fröſchen ausgeſchnittenen Herzen, von denen das eine in eine Löſung von ſalzſaurem Hydroxylamin von 0,1 : 100,0, das andere in deſtillirtes Waſſer gelegt wurde, beſtätigte ſich dieſe Beobachtung, indem das erſtere nur noch wenige Minuten langſam und ſchwach ſchlug, das letztere aber noch ziemlich lange ſich ſchnell und kräftig kontrahirte.

Die mikroskopiſche Unterſuchung des Blutes vergifteter

Fröfche zeigte eine theilweife Veränderung der Geftalt der Blutkörperchen, wie aus folgender Figur erfichtlich:



Die rothen Blutkörperchen boten nicht durchweg das normale Anfehen dar, fondern ein größerer oder geringerer Theil derfelben ließ eine bisquitähnliche, eingebogene, zuweilen fogar dreieckige Geftalt erkennen. Durchweg war der Kern deutlicher ausgeprägt als normal. Bei der großen Gefahr einer Täufchung, insbefondere einer Verwechslung mit Eintrocknungs-Erfcheinungen an den rothen Blutkörperchen, wurden die Unterfuchungen fehr häufig wiederholt, durch folche am Blut gefunder Fröfche controllirt und unter allen Cautelen angeftellt. Das Refultat blieb das gleiche. Die Probe auf's Exempel, die Unterfuchung an der Schwimmhaut des lebenden Frofches ließ allerdings die Blutkörperchenveränderungen nicht mit der fonftigen Deutlichkeit erkennen. Es fchienen manchmal ähnliche Formabweichungen vorhanden zu fein. Ganz in's Klare konnten wir jedoch nicht kommen. Die Schlußfolgerung von diefen Beobachtungen fällt zufammen mit der aus den bezüglichen Kaninchenverfuchen fpäter gezogenen.

Die fpektroskopifche Unterfuchung ergab die dem Oxyhämoglobin charakteriftifchen Abforptionsftreifen noch deutlich fichtbar.

Die Wirkung des Hydroxylamin wurde nun an Kaninchen erprobt.

II. Kaninchenversuche.

11. Versuch:

Ein ſchwarzes, ziemlich großes Kaninchen von 1750 gr. Gewicht wurde in einem Vorverſuche durch eine ſubcutane Injektion von 0,02 gr. Hydroxylamin vergiftet. Da ſich aber keine beſonderen erwähnenswerten Erſcheinungen zeigten, wurde der Verſuch in den nächſten Tagen wiederholt und dem Thiere 0,05 gr. Hydroxylamin injicirt.

Gleich darauf zeigte das Kaninchen ziemliche Erregung und entleerte große Mengen Fäces. Schon fünf Minuten nach der Injektion fand ſich bei einem Einſchnitte in das Ohr das Blut chocoladebraun gefärbt und bei der ſofort vorgenommenen ſpektroskopiſchen Unterſuchung zeigten ſich die dem Oxyhämoglobin eigenthümlichen Abſorptionsſtreifen zwiſchen den Fraunhofer'ſchen Linien D und E noch deutlich ſichtbar.

Bald begannen ſich bei dem Thiere Zeichen der Ermattung einzuſtellen, Reſpiration war unregelmäßig und beſchleunigt.

Bei der mikroskopiſchen Unterſuchung des Blutes zeigten die Blutkörperchen zum weitaus größten Theile eine vielkantige Geſtalt. Da die Blutkörperchen von einem anderen gefunden Kaninchen dieſe Zeichen der Schrumpfung noch nicht hatten, trotzdem dieſes Präparat früher gemacht worden war als jenes mit vergiftetem Blute, ſo ſchien es zweifelhaft, ob die Schrumpfung infolge der Wirkung des Hydroxylamins, ſo lange das Blut noch im Körper war, oder erſt infolge der Wirkung der athmosphäriſchen Luft ſtattgehabt hatte. Durch eine größere Reihe von Verſuchen wurde dieſe Frage zu entſcheiden geſucht. Aber obgleich dieſe mit der größtmöglichsten Schnelligkeit ausgeführt wurden, indem das Ohr des Thieres abgeſchnürt und der beim Einſchnitt in dasſelbe hervorquellende Tropfen ſofort von einem Deckgläschen aufgenommen und auf einen bereitgehaltenen Objektträger gebracht wurde, zeigten doch immer die Blutkörperchen dieſe vielkantige Geſtalt, während jene von geſundem Blute noch lange Zeit (faſt eine Stunde) ihre normale Form beibehielten.

Eine dem Kaninchen nach 4 Stunden entnommene Blutprobe zeigte noch die chocoladebraune Färbung, das Thier ſelbſt war noch ſehr ermattet, die Beſchleunigung der Reſpiration hatte etwas abgenommen.

Am nächſten Tage zeigt das Kaninchen ſichtliche Ermattung, es verhält ſich ganz ruhig und apathiſch, Reſpiration iſt immer noch beſchleunigt aber langſamer als Tags zuvor. Bei der mikroskopiſchen Unterſuchung einer dem Thiere entnommenen Blutprobe, welche noch braune Färbung zeigt, findet man, daß die Blutkörperchen noch zum größten Theile vielkantig geſtaltet oder bisquitförmig geſchrumpft ſind, bei der ſpektroskopiſchen Unterſuchung ſind die beiden Streifen des Oxyhämoglobins noch ſichtbar, aber undeutlich. Die Blutgefäße des Augenhintergrundes, mit dem Augenſpiegel unterſucht, zeigen eine rothbräunliche Färbung.

Am folgenden Tage: Status idem.

In der Nacht von dieſem auf den nächſten Tag, alſo ungefähr 3 Tage nach der Vergiftung, ſtirbt das Kaninchen. Die Sektion ergibt:

Lungen: gelbbraun bis braun gefärbt, die unteren Lappen hyperämiſch und deshalb eine geſättigtere braune Farbe zeigend, allenthalben lufthaltig.

Herz: Rechter Vorhof und rechter Ventrikel durch ſtarke Gerinnſel ausgedehnt, linker Vorhof enthält blaßbraunes Gerinnſel, linker Ventrikel ſtark contrahirt und leer.

Leber: dunkelbraun mit einem Stich ins Graue.

Dickdarm: dunkelbraun.

Dünndarm: gelblich gefärbt.

Nieren: äußerlich blauſchwarz, auf den Durchſchnitt die Corticalis bräunlich, die Pyramiden blaßgraugelb, etwa von der Farbe und dem Glanze des Feuerſteins.

Harnblaſe: blauſchwarz, ſtark ausgedehnt. Der darin enthaltene Harn iſt dunkelbraunroth, ſtark ſedimentirend. Die mit demſelben vorgenommene Reduktionsprobe zum Nachweis von Hydroxylamin mit Kalilauge und ſchwefelſaurem Kupferoxyd hat negatives Reſultat, die Eiweißprobe zeigt geringe Mengen Eiweiß, worauf jedoch, da der Harn der Leiche entnommen, kein großes Gewicht zu legen iſt. Die Heller'ſche Blutfarbſtoffprobe ergibt den charakteriſtiſchen rothbraunen Niederſchlag, die mikroskopiſche Unterſuchung keine Blutkörperchen, dagegen zahlreiche kleine Hämoglobintröpfchen, die ſpektroskopiſche Unterſuchung die beiden Oxyhämoglobinſtreifen noch etwas ſichtbar.

Die Haut zeigte an der Applikationsſtelle des Giftes einen dunkelrothen Flecken.

12. Versuch:

Bei einem weißen Kaninchen von 1720 gr. Gewicht wird das eine Ohr, das gut durchſichtig iſt, vor den Spalt eines Spektoralapparates gebracht und findet man, daß die beiden Streifen des Oxyhämoglobins ziemlich deutlich ſichtbar ſind.

Darauf bekommt das Thier eine ſubcutane Injektion von 0,05 gr. Hydroxylamin. Herzſchlag und Reſpiration vorher gemeſſen, ergeben die Zahlen 180 und 128.

Schon nach 5 Minuten zeigen die Blutgefäße des Ohres eine dunklere Färbung, welche nach und nach deutlich braun wird. Die Iris des Auges, vor dem Verſuche hellroth, hat jetzt eine rothbräunliche Färbung, dasſelbe erkennt man bei der ſpektro-ophthalmoskopiſchen Unterſuchung der Blutgefäße des Augenhintergrundes.*)

Eine nach fünf Stunden dem Thiere entnommene Blutprobe ergibt Braunfärbung des Blutes, die mikroskopiſche Unterſuchung einen großen Theil der Blutkörperchen von vielkantiger Geſtalt, die ſpektroskopiſche Unterſuchung die beiden Oxyhämoglobinſtreifen etwas weniger ſcharf, aber doch noch deutlich ſichtbar.

Reſpiration und Herzaktion ziemlich beſchleunigt, 140 und 234 in der Minute.

*) Um das in den Blutgefäßen des Augenhintergrundes circulirende Blut ſpektroskopiſch am lebenden Thiere unterſuchen zu können, ließ Prof. Dr. Penzoldt einen in der Mitte mit einem Loche verſehenen concaven Spiegel vor dem Spalt eines Spektrolapparates ſo anbringen, daß dieſer in einem Kugelgelenke drehbar war, und von welcher Seite auch das in das Auge geleitete Licht kam, doch ſtets mit dem Loche vor dem Spalte blieb. Am Beſten wurde unterſucht, wenn das Auge des Beobachters, das zu unterſuchende Auge und die Lichtquelle in einer Horizontalebene waren, jedoch ſo, daß die letztere etwas höher ſtand als die beiden erſteren.

Bei einer 6 Stunden nach der Injektion vorgenommenen Unterſuchung friſchen Harns ergaben die Reduktionsprobe (wie oben), die Eiweißprobe, die Heller'ſche Blutfarbſtoffprobe und die Probe auf ſalpetrige Säure negatives Reſultat.

Das Kaninchen ſelbſt bietet jetzt und die folgenden 2 Tage die Erſcheinungen von ziemlicher Ermattung dar.

Am zweiten Tage wurden dieſelben Unterſuchungen angeſtellt wie am vorhergehenden, ebenſo am dritten Tage und ergaben immer dasſelbe Reſultat. Auch im Benehmen des Thieres hatte ſich nichts geändert. Reſpiration und Herzaktion etwas langſamer.

Am vierten Tage fand man bei einer Blutprobe die Farbe des Blutes nicht mehr ſo dunkel, die Blutkörperchen in geringer Anzahl verändert.

Am fünften Tage hatte das Blut nahezu wieder normale Farbe, mikroskopiſch zeigten die Blutkörperchen keine vielkantige Geſtalt mehr, einige nur eine bisquitförmige. Spektroskopiſch waren die beiden Oxyhämoglobinſtreifen deutlich ſichtbar.

Am ſechſten Tage hatte ſich das Kaninchen wieder vollſtändig erholt, Blut und Blutkörperchen waren wieder von normaler Farbe und Geſtalt.

13. Versuch:

Ein graues Kaninchen, 2060 gr. ſchwer, erhält eine ſubcutane Injektion und zwar, da in den vorhergehenden Verſuchen 0,03 gr. Hydroxylamin pro Kilo Kaninchen verwendet war, die doppelte Doſis pro Kilo, alſo 0,13 Hydroxylamin. Sofort iſt das Thier ſtark erregt und entleert ziemlich viel Fäces und Urin. Aengſtliche Athmung.

Nach 3 Minuten hat das Blut ſchon braune Färbung, die Blutkörperchen ſind alle vielkantig und im Spektrum ſind die beiden Oxyhämoglobinſtreifen noch deutlich ſichtbar.

Nach $^1/_2$ Stunde große Ermattung, Reſpiration verlangſamt, Herzaktion ſtark beſchleunigt.

Am nächſten Tage lebte das Kaninchen noch und wäre unzweifelhaft noch im Laufe dieſes oder des nächſten Tages geſtorben. Um aber die Symptome einer acuten Vergiftung zu ſehen, bekam das Thier noch eine ſubcutane Injektion von 0,5 Hydroxylamin. Schon nach einer Minute bekam es Krämpfe, athmete ſehr heftig und fiel um. Zuerſt nur ſchwache Laufkrämpfe, welche immer heftiger werden und zwar zeitweiſe ſo ſtark, daß das Thier förmlich im Kreiſe herumgeſchleudert wird, dabei ſtößt es ein klägliches Geſchrei aus. Nach 5 Minuten iſt es todt.

Die Sektion ergibt das gleiche Reſultat wie bei dem ſchwarzen Kaninchen im 13. Verſuch, nur ſind die unteren Lungenlappen nicht hyperämiſch. An der Injektionsſtelle der Haut findet man ebenfalls einen dunkelrothen Fleck.

14. Versuch:

Einem grauen Kaninchen von 2600 gr. Gewicht wurde und zwar entſprechend der Doſis von 0,03 gr. pro Kilo im 11. und 12. Verſuch mittels Trichter und Schlauch eine Doſis von 0,08 Hydroxylamin in den Magen eingeführt. Zunächſt keine beſonderen Erſcheinungen, auch in den nächſten Stunden nicht.

Eine nach 3 Stunden aus dem Ohre entnommene Blutprobe zeigte außer der Veränderung der Blutfarbe, welche bräunlichroth geworden war, keine Veränderung der Blutkörperchen, nur ganz vereinzelte befaßen eine ausgezackte oder vielkantige Geſtalt.

Am nächsten Tage haben Blut und Blutkörperchen wieder normale Farbe und Geſtalt.

Dieſer Verſuch wurde nun nach 3 Tagen in der Art wiederholt, daß dem Thiere wieder per os 0,10 gr. Hydroxylamin eingeführt wurden.

Schon nach 10 Minuten war das Blut braun gefärbt und bei der mikroskopiſchen Unterſuchung zeigten die Blutkörperchen weitaus eine vielkantige Geſtalt.

Nach weiteren 15 Minuten ſehr beſchleunigte ängstliche Athmung und große Ermattung, ſo daß das Thier ſich ſchieben und ſtoßen läßt, ohne ſelbſt active Bewegung zu machen.

Am zweiten Tage noch große Ermattung, Blut braun, Blutkörperchen größtenteils von vielkantiger Geſtalt. Reſpiration verlangſamt.

In der Nacht vom zweiten auf den dritten Tag ſtirbt das Kaninchen.

Sektion:

Lungen: gelbbraun, nicht hyperämiſch, allenhalben lufthaltig.

Herz: Diaſtoliſcher Herzſtillſtand, rechter und linker Vorhof, ebenſo rechter und linker Ventrikel dilatirt, dunkelbraunes Gerinnſel enthaltend.

Leber: braungelb bis braunrot.

Magen: ſtark gefüllt, Schleimhaut normal.

Dickdarm: hellbraun.

Dünndarm: gelblich.

Nieren: braunrot, Corticalis dunkelbraunrot, Pyramiden ſchwarzbraun. Mikroskopiſche Unterſuchung: In den geraden Harnkanälchen zahlreichere, in den gewundenen ſpärlichere Cylinderephithelien, zerfallene Blutkörperchen und Hämoglobintröpfchen.

Harnblaſe: dunkelbraun, ſtark ausgedehnt.

Harn: braunrot, ſtark ſedimentirend. Eiweißprobe ergibt ziemliche Mengen Eiweiß, Blutfarbſtoffprobe rotbraunen Niederſchlag, Reduktionsprobe negatives Reſultat, mikroskopiſche Unterſuchung dasſelbe Reſultat wie bei den Nieren.

Betrachten wir nun wieder die mit Kaninchen angeſtellten Verſuche, ſo kommen wir zu folgenden Schlüſſen:

Das ſalzſaure Hydroxylamin iſt für Kaninchen in ſubcutaner Anwendung ein ziemlich ſtarkes Gift, indem die tödtliche Doſis pro Kilo dieſer Thiere ungefähr bei 0,025 anfängt. Bei Darreichung per os liegt die lethale Doſis höher.

Oertliche Einwirkungen wurden bei Einführung in den Magen nicht geſehen. Bei ſubcutaner Application fand ſich an der betreffenden Stelle ein dunkelroter Fleck.

Bei großen Doſen (ca. 0,25 pro Kilo) ſterben die Thiere ſehr raſch unter heftigen, wahrſcheinlich Erſtickungskrämpfen.

Bei langſamer Vergiftung (ca. 0,025 per Kilo) folgt auf ein kurzes Erregungsſtadium ein unter Umſtänden Tage lang dauerndes Stadium der Ermattung.

Im Urin werden Eiweiß und Blutfarbſtoff zuweilen gefunden.

Von Organveränderungen konnte bei der Sektion das Bild einer acuten Nephritis, ſowie zuweilen Hyperämie der unteren Lungenlappen konſtatirt werden.

Die weſentlichſte Vergiftungserſcheinung iſt die Braunfärbung des Blutes, welche an entnommenen Blutproben ſchon nach wenigen Minuten, auf der Höhe der Vergiftung, bei Albinos beſonders, am Augenhintergrund, an den Ohren etc. mit Leichtigkeit zu ſehen iſt.

Bei der ſpektroskopiſchen Unterſuchung des Blutes konnte nur Abſchwächung der Oxyhämoglobinſtreifen, kein abnormer Abſorptionsſtreifen geſehen werden. Auch die Verſuche am Ohre des lebenden Thieres zu ſpektroskopiren führten zu keinem anderen Reſultat. Ebenſo wenig die Verſuche einer »Ophthalmo-Spektroskopie.«

Ganz conſtant waren die Geſtaltveränderungen der roten Blutkörperchen bei den vergifteten Thieren. Ein größerer Teil derſelben zeigte eine vielkantige Beſchaffenheit. Der Gedanke an eine Verwechselung mit den bekannten durch Eintrocknungsvorgänge bedingten Sternfiguren lag zu nahe, um nicht zur größten Vorſicht in der Beurtheilung dieſes Befundes zu mahnen. Zahlreiche, unter allen Cautelen und Controllen wiederholte Verſuche gaben ſtets das gleiche Reſultat. So zeigten häufig die normalen Blutproben nach vielen Minuten noch gar keine Sternformen, während die pathologiſchen, mit der denkbar grössten Schnelligkeit unter das Mikroskop gebracht, ſtets polygonale Formen erkennen ließen. Wir können dieſe Befunde wohl kaum anders deuten, als daß entweder die Form der roten Blutkörperchen ſchon im Blutgefäß verändert wird oder wenigſtens, daß die Blutkörperchen durch das Gift in einer Art angegriffen werden, welche ſie, bei der Entfernung aus der Ader, ſchneller als ſonſt den Eintrocknungsvorgängen unterliegen läßt.

Wir konnten alſo Raimondi's und Bertoni's Beobachtungen der phyſio-pathologiſchen und anatomiſchen Erſcheinungen beſtätigen, nur fanden wir alſo, daß die Veränderung der Form der Blutkörperchen nicht bei langſamen Vergiftungsverlaufe allein eintreten kann, ſondern ſtets bei der Einwirkung des Hydroxylamins auf Blut auch am lebenden Thier eintritt und daß, wie ſchon die beiden italieniſchen Forſcher gefunden haben, die urſprüngliche Form der Blutkörperchen, ebenſo wie die Farbe des Blutes ſich wiederherſtellt, wenn das vergiftete Thier ſich wieder

erholt. Weiterhin fanden wir noch, wie oben bemerkt, daß Hydroxylamin zuweilen das Parenchym der Nieren angreift und Albuminurie und Hämoglobinurie erzeugt.

Schon einigemale haben wir oben bemerkt, daß die beiden Streifen des Oxyhämoglobins trotz der energiſchen Reduktionswirkung des Hydroxylamins noch ſichtbar waren, wenn auch etwas ſchwächer ausgeprägt. Dieſer Umſtand und der genauere Vorgang der Diſſociation des Sauerſtoffhämoglobins durch die Vergiftung des Blutes mit Hydroxylamin wurde nun von uns ebenſo wie ſchon von Raimondi und Bertoni ſpektroskopiſch und chemiſch genauer unterſucht.

Wir führen zunächſt die Reſultate der ſpektroskopiſchen Unterſuchungen jener beiden Forſcher an und ſtellen dieſen dann die unſerigen entgegen:

a) Fügt man zu einer Löſung von Blut in deſtillirtem Waſſer etwas Soda und ſetzt Hydroxylamin in concentrirter Löſung oder in Kryſtallen zu, ſo geht die rote Farbe der Löſung in Gelb über und die ſpektroskopiſche Unterſuchung zeigt das Verſchwinden der beiden Oxyhämoglobinſtreifen, ohne daß in irgend einem Teile des Spektrums ein anderer erſcheint, woran Zuſatz von Schwefelammonium nichts ändert.

b) Reduzirt man dagegen eine Hämoglobinlöſung zuerst durch Schwefelammonium und ſetzt dann Hydroxylamin zu, ſo geht die rotbraune Farbe unter ſchneller Gährung der Flüſſigkeit in intenſives Grün über, der breite bandartige Streifen des reduzirten Hämoglobins verſchwindet und es bildet ſich ein ſtarker dunkler Streifen im Rot, der dem Streifen des Hämatins in ſaurer Löſung ſehr ähnlich iſt, aber bei Zuſatz von Natronlauge ſeinen Platz nicht ändert.

c) Das Blut der mit Hydroxylamin vergifteten Tiere zeigt jederzeit die beiden Oxyhämoglobinſtreifen, aber ſchwächer ausgeprägt als normales Blut, ſo daß ein Teil des Hämoglobins einer Zerſtörung erlegen ſein muß.

d) Hydroxylamin gleicht nicht den gewöhnlichen das Blut reduzirenden Subſtanzen wie Schwefelammonium, Eiſenoxydulſalze etc., ſondern eher dem Kohlenoxyd und Stickoxyd, welche mit Hämoglobin molekulare Verbindungen eingehen und ſich durch die ihnen eigentümlichen Abſorptionsſtreifen auszeichnen. Soweit Raimondi und Bertoni.

Zu unſeren ſpektroskopiſchen Unterſuchungen wurde ein Spektral-Apparat von C. A. Steinheil Söhne in München benützt. Derſelbe beſitzt zwei Flintglas-Prismen, 60°, 60°, und eine in 500 mm. eingetheilte Scala. Die Natriumlinie (D) wurde auf 150 eingestellt, ſo dass ſich die anderen für uns in Betracht kommenden Fraunhofer'ſchen Linien C in 109 und E in 206 befanden. Die Dicke der Flüſſigkeitsſchicht, durch welche das Licht fiel, betrug 1 Cm.

Bringt man nun eine Oxyhämoglobinlöſung vor den Spalt des Spektralapparates, mittels deſſen man das Sonnenſpektrum oder jenes einer gut leuchtenden Gas- oder Petroleumflamme beobachtet, ſo zeigt ſich bei concentrirten Löſungen starke Lichtabſorption in allen Teilen des Spektrums mit alleiniger Ausnahme des Rot bei A und B des Sonnenſpektrum, ſo daß das ganze übrige Geſichtsfeld verdunkelt erſcheint. Verdünnt man aber die Löſung mit Waſſer, ſo hellt ſich das Spektrum bis zur Linie D im Gelb auf und bei weiterer fortgeſetzter Verdünnung findet dann Aufhellung zwiſchen den Linien E und F im Grün statt; allmälig erſcheint das ganze Spektrum bis zum Violett; es bleiben aber nun zwei dunkle Streifen (Abſorptionsbänder) zwiſchen den Linien D und E im Gelb und Grün übrig. Der näher bei D liegende Streifen zwiſchen 150—170 mit dem Dichtigkeitsmaximum in 158 ist dunkler und ſchärfer begrenzt, während der bei E im Grün liegende zwiſchen 180 –206 mit dem Dichtigkeitsmaximum in 192 etwas diffuſer erſcheint. Zwiſchen beiden Streifen befindet ſich ein heller Zwiſchenraum und nach der Beobachtung von Gorup-Besanez*), Hoppe-Seyler**) und Anderen ſind ſie noch ſehr deutlich bei einem Hämoglobingehalte von 1 pr. Mille und noch ſichtbar auch bei einem Gehalte von 0,1 pr. Mille. Bei noch stärkeren Verdünnungen als dieſen verſchwindet zuerst der Streifen bei E und dann der bei D.

1) Setzt man zu einer Löſung von 2 Tropfen Normalblut in 5 Ccm. destillirtem Waſſer 10 Tropfen einer 10%-igen ſalzſauren Hydroxylaminlöſung, ſo verſchwinden die beiden Oxyhämoglobinstreifen in 30 Sekunden.

Bei einer Concentration von 3 Tropfen Normalblut

*) v. Gorup-Besanez Dr. E. F. »Lehrbuch der phyſiologiſchen Chemie.« 3. Aufl. pag. 159.

**) Hoppe-Seyler Dr. Felix, »Phyſiologiſche Chemie«, 1881 pag. 378 und ff.

in 5 Cem. destillirtem Waſſer und Zuſatz von 10 Tropfen derſelben Hydroxylaminlöſung verſchwindet zuerst der rechte Streifen bei E nach 10 Sekunden, dann der linke bei D nach einer Minute. Im Rot zeigt sich kein Abſorptionsstreifen, auch nicht, nachdem dieſe Löſung zuerst um die Hälfte und dann um das vierfache verdünnt wurde.

Bei starker Concentration von 20 Tropfen Normalblut in 5 Cem. destillirtem Waſſer ist das Spektrum ausgelöſcht von 85—143. Hierauf Zuſatz von 10 Tropfen $10^0/_0$iger ſalzſaurer Hydroxylaminlöſung und ſofort erſcheint das Spektrum bis auf einen ſchmalen Raum im Rot von 95 bis 110 ausgelöſcht.

Verdünnt man die Löſung bis auf die Hälfte, ſo erſcheint ein dicker ſchwarzer Streifen zwiſchen 112—133, Dichtigkeitsmaximum in 122.

Bei abermaliger Verdünnung der Löſung um die Hälfte ist derselbe Streifen noch ſichtbar, und bei nochmaliger Verdünnung um die Hälfte ist er verſchwunden und es erſcheint auch kein anderer Streifen im Spektrum.

2) Macht man Blut zuerst stark alkaliſch, indem man kohlenſaures Natron zuſetzt, ſo ſind bei paſſender Verdünnung die beiden Oxyhämoglobinstreifen stark und deutlich ſichtbar. Durch Zuſatz einiger Tropfen ſalzſaurer Hydroxylaminlöſung wird die rote Farbe der Blutlöſung gelb und dieſe beiden Streifen verſchwinden, ohne daß dafür ein anderer im Spektrum auftritt. Setzt man noch weiterhin Schwefelammonium hinzu, ſo wird dadurch Nichts an dieſem ſpektroskopiſchen Bilde geändert.

Dieſer ſpektroskopiſche Befund ist ſehr ähnlich den Beobachtungen Koſchlakoffs und Bogomoloffs*) über die Wirkung des Phosphorwaſſerstoffes und gasförmigen Ammoniaks.

3) Das einem vergifteten Tiere entnommene Blut zeigt stets die beiden Streifen des Oxyhämoglobins ſichtbar und zwar den linken ziemlich gut, den rechten etwas ſchwächer, dagegen keinen Streifen im Rot, welches bis 90 ausgelöſcht ist.

Was nun die Beobachtung Raimondi's und Bertoni's betrifft, daß bei direktem Zuſatze von ſalzſaurem

*) Koschlakoff und Bogomoloff, »Ueber die Wirkung des Ammoniaks, des Arſens und Antimonwaſſerſtoffs auf die Blutpigmente.« — Centralbl. f. d. med. Wiſſenſch. 1868, 5. Sept. u. v. Gorup-Besanez, Lehrb. d. physiol. Chem. pag. 344.

Hydroxylamin zu einer Löſung normalen Blutes die beiden Oxyhämoglobinſtreifen verſchwinden und kein anderer Streifen dafür im Spektrum auftritt, ſo trifft dieſe doch nur dann zu, wenn das ſaure Hydroxylamin durch einen mehr oder weniger großen Zuſatz von Alkali zur Blutlöſung neutraliſirt oder alkaliniſirt wird.

Wenn aber ſalzſaures Hydroxylamin direkt zum Blute zugeſetzt wird, ſo haben wir oben gezeigt, daß bei paſſender Concentration der Blutlöſung — mindestens 5 Tropfen Blut auf 5 Ccm. destillirtes Waſſer — die beiden Oxyhämoglobinſtreifen verſchwinden und dafür ein Streifen im Rot zwiſchen 112—133 auftritt, welcher dem Methaemoglobinſtreifen ſehr ähnlich ist.

Erwähnen wollen wir hier noch, daß Hydroxylamin in ſaurer Löſung die beiden Oxyhämoglobinſtreifen ſchneller verſchwinden läßt, als in alkaliſcher Löſung und daß, wenn man die Löſung des mit alkaliſchen Hydroxylamin reduzirten Blutes durch Zuſatz von Eiſeſſig wieder ſauer macht, im Spektrum Nichts geändert wird, d. h. kein Streifen im Rot auftritt.

Die Angabe Raimondi's und Bertoni's, daß bei Zuſatz von ſalzſaurem Hydroxylamin zu einer vorher durch Schwefelammonium reduzirten Hämoglobinlöſung die beiden Oxyhämoglobinſtreifen verſchwinden und dafür ein Streifen im Rot auftritt, welcher dem des Hämatins in ſaurer Löſung ſehr ähnlich ſei, möchten wir dahin berichtigen, daß dieſer Streifen eher dem des Hämatin in alkaliſcher Löſung gleiche, wie folgende Beobachtung lehrt:

Reduzirt man eine Löſung von Normalblut durch Zuſatz von Schwefelammonium, ſo tritt an die Stelle der beiden Streifen des Oxyhämoglobins ein breiter bandartiger Streifen zwiſchen 145—195. Setzt man nun ſalzſaures Hydroxylamin zu, ſo geht die durch die Reduktion des Blutes durch Schwefelammonium erzeugte braunrote Farbe unter Aufbrauſen der Flüſſigkeit in intenſives Grün über, der breite Streifen verſchwindet und es zeigt ſich dafür ein Streifen im Rot zwiſchen 120—142. Der Streifen des Hämatins in ſaurer Löſung liegt aber, wie gleich nachher gezeigt wird, zwiſchen 102—122, alſo dürfte der vorerwähnte Streifen mehr dem des Hämatins in alkaliſcher Löſung gleichen, welcher weiter nach rechts gegen die Linie D hin liegt.

Um die Lage des dem Hämatin in ſaurer Löſung

charakteriſtiſchen Abſorptionsſtreifens zu beſtimmen, haben wir zu einer Löſung von 3 Tropfen Normalblut in 5 Ccm. deſtillirtem Waſſer einige Tropfen Eiſeſſig hinzugeſetzt, worauf ſofort die beiden Oxyhämoglobinſtreifen verſchwanden und dafür im Rot ein Streifen zwiſchen 102—122 auftrat.

Ferner möchten wir nicht wie Raimondi und Bertoni das Hydroxylamin in Bezug auf ſeine ſpektroskopiſchen Eigenſchaften dem Kohlenoxyd oder Stickoxyd an die Seite ſtellen, deren eigentümliche Abſorptionsſtreifen durch reduzirende Subſtanzen nicht alterirt werden, weil wir uns durch wiederholte Beobachtungen hinlänglich überzeugt haben, daß bei Reduktion des Blutes durch ſalzſaures Hydroxylamin und ſpäteren Zuſatz von Schwefelammonium der zuerst auftretende Streifen zwiſchen 112—133 nach 120—142 umgeſtellt, alſo dasſelbe Reſultat erzielt wird, wie bei Zuſatz von ſalzſaurem Hydroxylamin zu einer vorher durch Schwefelammonium reduzirten Hämoglobinlöſung. Der Zuſatz von Schwefelammonium ändert nur dann am ſpektroscopiſchen Bilde Nichts, wenn Hydroxylamin in alkaliſcher Löſung auf eine Blutlöſung einwirkt.

Aus der auch von uns beſtätigten Thatſache, daß das Blut der mit Hydroxylamin vergifteten Thiere noch die beiden Streifen des Oxyhämoglobins zeigt, wenn auch etwas ſchwächer ausgeprägt, haben Raimondi und Bertoni mit Recht den Schluß gezogen, daß ein Theil des Hämoglobins einer Zerſtörung erlegen ſein muß, und dafür auch einen vollgiltigen Beweis gebracht, indem es nicht gelang, aus dem Blute vergifteter Thiere ebenſoviel Hämatokryſtallin zu erhalten, wie aus Normalblut — aus dem direkt mit Hydroxylamin verſetzten Blute gar keines —, während ſich viel amorphe chokoladebraune Subſtanz abſetzte, welche durch Zuſatz von Alkohol rot wurde.

Durch weitere eingehende chemiſche Unterſuchungen ſuchten dann Raimondi und Bertoni die Urſachen der giftigen Wirkung des Hydroxylamins zu ermitteln und kamen zu dem Reſultate, daß ſich zwar Hydroxylamin bei direkter Verſetzung im Blute nicht mehr nachweiſen laſſe, daß ſich dagegen mit Sicherheit Nitrite (und wahrſcheinlich auch Nitrate) darin fänden. Auch im Blute ſtarkvergifteter Thiere ließ ſich ſalpetrige Säure nachweiſen.

Um dieſe Reſultate nachzuprüfen, verfuhren wir nach dem von Raimondi und Bertoni gemachten Vorſchlage,

die kryſtalloiden Subſtanzen von den colloiden durch Dialyſe zu trennen: Eine größere Menge Blutes wurde mit Hydroxylamin verſetzt und einige Stunden ruhig ſtehen gelaſſen. Um aber die allenfalls entſtehenden Reaktionen in möglichſt concentrirter Löſung zu erhalten, wurde das Blut in das äußere Gefäß und das deſtillirte Waſſer, von dem man nur geringe Menge brauchte und das auf ſeine chemiſche Reinheit vorher genau geprüft war, in das innere Gefäß gebracht.

Wir machten drei Proben: Bei der erſten Probe wurden 200 Ccm. defibrinirtes Blut mit 1,0, bei der zweiten 1000 Ccm. ebenfalls mit 1,0 und bei der dritten 700 Ccm. mit 0,5 ſalzſaurem Hydroxylamin verſetzt. 24 Stunden, nachdem das Blut in den Dialyſator gekommen war, wurde das Waſſer herausgenommen und in reine Gefäße gebracht und jedesmal ergaben ſowohl die Probe mit Jodkaliumſtärke und etwas verdünnter Schwefelſäure, wobei Blaufärbung entſteht, als die Gries'ſche Probe mit Sulfanilſäure und Naphtylamin zu gleichen Teilen in ſaurer Löſung, wobei Rotfärbung eintritt, nicht bloß Spuren von ſalpetriger Säure, ſondern vielmehr ganz deutliche, unzweifelhafte Reaktionen.

Wir können alſo der Anſicht Raimondi's und Bertoni's nur beiſtimmen, wonach die progreſſive Oxydation des Hydroxylamin in 3 Abſchnitten erfolgen würde:

Durch ein erſtes Atom Sauerſtoff wird Hydroxylamin in unterſalpetrige Säure und Waſſer verwandelt:

$$NH_2(OH) + O = HNO + H_2O;$$

da dieſe Säure kräftig reduzirende Wirkung beſitzt, ſo nimmt ſie noch ein zweites Atom O auf und geht in ſalpetrige Säure über:

$$HNO + O = HNO_2;$$

dieſe hinwiederum verwandelt ſich in Gegenwart eines dritten Atoms in Salpeterſäure:

$$HNO_2 + O = HNO_3.$$

Dieſer chemiſche Befund legt uns die Frage nahe, iſt es das Hydroxylamin allein oder die erſt durch Oxydation desſelben entſtandene ſalpetrige Säure, welche im lebenden Organismus jene vorher geſchilderten Giftwirkungen äußert? Dieſe Frage wäre nur dann ſicher zu entſcheiden, wenn es uns gelänge, durch Vergiftung von Thieren mit ſalpetriger Säure im Blute dieſelben Veränderungen hervorzurufen, wie durch Vergiftung mit Hydroxylamin.

Es wurden daher einige Verſuche mit ſalpetriger Säure angeſtellt, und ohne auf die Allgemeinerſcheinungen, welche bei der Vergiftung von Thieren mit dieſer Subſtanz auftreten, näher einzugehen, wollen wir hier nur die im Blute entſtehenden Veränderungen anführen:

Einem ausgeſpannten mittelgroßem Froſche wurde durch Eröffnung des Thorax das Herz freigelegt und in beide Oberſchenkel 0,02 $NaNO_2$ injicirt. Die Verfärbung des Blutes erfolgte ſehr langſam und erſt nach einer Viertelſtunde konnte eine Braunfärbung desſelben deutlich erkannt werden, doch war ſie nicht ſo intenſiv, wie bei dem mit Hydroxylamin vergifteten Froſchblute.

Mikroskopiſch zeigten die Blutkörperchen dieſelben Veränderungen, wie wir ſie in den früheren Froſchverſuchen mit Hydroxylamin konſtatirt hatten.

Darauf wurde einem Kaninchen von 1650 gr. Gewicht 0,1 $NaNO_2$ injicirt. Blutproben, 5 Minuten nach der Vergiftung dem Thiere entnommen, zeigten makroskopiſch und mikroskopiſch noch keine Veränderungen. Nach einer weiteren Viertelſtunde zeigte ſich leichte Braunfärbung des Blutes und in zahlreichen mikroskopiſchen Präparaten, die ſtets mit größtmöglichſter Schnelligkeit hergeſtellt wurden, fand man, daß ein Theil der Blutkörperchen eine vielkantige Geſtalt angenommen hatte.

Am nächſten Tage lebte das Thier noch und bekam eine weitere Injektion von 0,6 $NaNO_2$. Die Veränderung der Blutfarbe und der Geſtalt der Blutkörperchen wurde nun in wenigen Minuten manifeſt. Das Blut hatte eine rotbraune, ſepiaartige Farbe angenommen und die Blutkörperchen waren zu einem größeren Theile vielkantig geworden. Nach einer halben Stunde fiel das Thier plötzlich um, ſtieß ein klägliches Geſchrei aus und war todt.

Spektroskopiſch waren die beiden Oxyhämoglobinſtreifen noch ſichtbar, aber ſchwächer ausgeprägt und im Rot trat ein deutlich ſichtbarer Streifen auf.

In gleicher Weiſe wie früher wurden die ſpektroskopiſchen Unterſuchungen auch auf normales Blut ausgedehnt, welches direkt mit Hydroxylamin und $NaNO_2$ verſetzt wurde. Da uns der bei den früheren Unterſuchungen benützte Steinheil'ſche Apparat einer Reparatur wegen nicht zur Verfügung ſtand, ſo wurde ein anderer kleinerer Apparat benützt, in welchem die Linie C in 34, D in 50 und E in 71 lag.

Wie oben erwähnt, tritt bei direktem Zuſatzvon Hydroxylamin zu normalem Blute nach Verſchwinden der beiden Oxyhämoglobinſtreifen im Rot ein Streifen auf, welcher dem des Methämoglobins ſehr ähnlich iſt. Es wurden nun je 15 Ccm. Blut mit je 10 Ccm. einer 10% Löſung von Hydroxylamin, chlorſaurem Kali und ſalpetrigſaurem Natron verſetzt.

Die beiden Oxyhämoglobinſtreifen des normalen Blutes lagen bei unserem Apparate zwischen 50—54 und 62—69.

Durch das mit chlorsaurem Kali versetzte Blut erhielt man bei passender Concentration das für Methämoglobin charakteristische spektroskopische Bild und zwar einen starken Streifen bei C zwischen 36—40, die beiden Oxyhämoglobinstreifen etwas schwächer ausgeprägt zwischen 50—54 und 62—69 und im Blau einen matten Streifen zwischen 75—90.

In dem mit salpetrigsaurem Natron versetzten Blute trat ein Streifen im Rot auf zwischen 37—41, also nahezu identiſch mit dem Streifen des Methämoglobins.

In dem mit Hydroxylamin verſezten Blute lag der im Rot auftretende Streifen zwischen 37—43, nach links schärfer begrenzt, nach rechts etwas verſchwommen.

Die bei der Vergiftung der Thiere mit salpetrigsaurem Natron, sowie die bei den spektroskopischen Untersuchungen gewonnenen Resultate machen es also mehr als wahrscheinlich, daß nicht Hydroxylamin allein, ſondern erſt die durch Oxydation desselben entſtehende salpetrige Säure das giftig wirkende Agens ist. Für diese Annahme ſpricht die rotbraune Farbe des Blutes, wenn ſie auch nicht den tiefen Farbenton hat wie das mit Hydroxylamin vergiftete Blut, weiterhin die in gleicher Weise auftretende Gestaltsveränderung der Blutkörperchen und ferner der ſpektroskopische Befund, wenn auch der bei Hydroxylamin im Rot auftretende Streifen um 2 Theilstriche breiter ist als der bei salpetrigsaurem Natron auftretende Streifen. Dagegen könnte nur der auch bei dem Blute eines vergifteten Thieres im Rot auftretende Streifen sprechen, welchen wir in dem Blute der mit Hydroxylamin vergifteten Thiere niemals auftreten sahen.

Diese geringen Verschiedenheiten in der Wirkung des Hydroxlyamins und des ſalpetrigsauren Natrons dürften vielleicht in folgenden Erwägungen ihre Erklärung finden: Hydroxylamin entzieht als kräftiges Reduktionsmittel dem

Hämoglobin den nur lose an dasſelbe gebundenen Sauerſtoff und oxydirt ſich mit dieſem zu ſalpetriger Säure. Dieſe greift nun das zum Theil des Sauerſtoffs beraubte Hämoglobin an und bewirkt so die oben beschriebenen Veränderungen. Bei salpetrigſaurem Natron liegt die Sache anders. Hier hat vorher keine Reduktion stattgefunden und das salpetrigsaure Natron hat das ſauerſtoffhaltige Hämoglobin anzugreifen und deßhalb ſind vielleicht die durch dasſelbe hervorgerufenen Veränderungen langſamer und weniger intenſiv.

Schließlich wollen wir noch einige Versuche erwähnen, welche über die antibakterielle Wirkung des Hydroxylamins angestellt wurden. Benutzt werde die Koch'sche Seidenfädenmethode. Als Objekt diente Staphylococcus pyogenes aureus. Es zeigte ſich, daß Löſungen von unter 1% bis zu dieſer Concentration das Wachsthum des genannten Spaltpilzes nicht aufzuhalten im Stande ſind, auch wenn ſie bis zu 5 Minuten auf denselben eingewirkt haben.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. F. Penzoldt für seine freundliche Unterstützung durch Rat und That meinen herzlichsten und verbindlichsten Dank auszusprechen.